

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



553 399

(43) Date de la publication internationale
28 octobre 2004 (28.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/092159 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 403/04

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2004/001513

(22) Date de dépôt international : 9 avril 2004 (09.04.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03 04806 17 avril 2003 (17.04.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : EVULTIS [CH/CH]; P.O. Box 2217, Via Pioda 12, CH-6901 Lugano (CH).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MAZZOLA, Alessandro [IT/CH]; Casa Moretti, CH-6963 Cureggia (CH). SANSO', Giovanni [IT/IT]; Via Ponte Seveso, 23, I-20125 Milan (IT).

(74) Mandataires : CORIZZI, Valérie etc.; Cabinet Ores, 36 rue de Saint Petersbourg, F-75008 Paris (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 2004/092159 A1

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESISING 5-CHLORO-1-ARYL-4-(4, 5-DICYANO-1H-IMIDAZOL-2-YL)-3-ALKYL-1H-PYRAZOLE DERIVATIVES

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHÈSE DE COMPOSES INSECTICIDES 5-CHLORO-1-ARYL-4-(4, 5-DICYANO-1H-IMIDAZOL-2-YL)-3-ALKYL-1H-PYRAZOLE

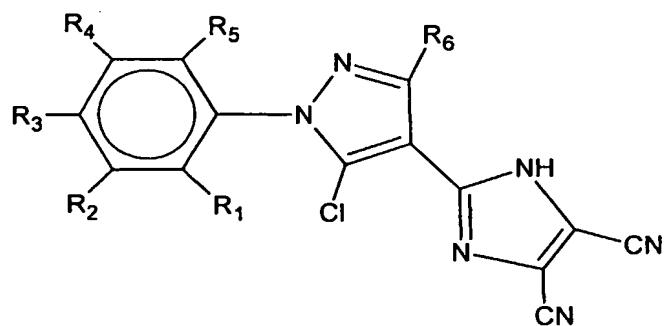
(57) Abstract: Method for synthesising 1-aryl-4-(imidazol-2-yl)-3-alkyl-1H-pyrazole derivatives from 1-aryl-3-alkyl-1H-pyrazoline-5-one derivatives.

(57) Abrégé : Procédé de synthèse de dérivés 1-aryl-4-(imidazol-2-yl)-3-alkyl-1H-pyrazole, ô partir de dérivés 1-aryl-3-alkyl-1H-pyrazoline-5-one.

PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES 5-CHLORO-1-ARYL-4-(4,5-DICYANO-1H-IMIDAZOL-2-YL)-3-ALKYL-1H-PYRAZOLE

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de synthèse de dérivés 1-aryl-4-(imidazol-2-yl)-3-alkyl-1H-pyrazole, à partir de dérivés 1-aryl-3-alkyl-1H-pyrazoline-5-one.

Elle concerne plus particulièrement un nouveau procédé de synthèse de dérivés 5-chloro-1-aryl-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-alkyl-1H-pyrazole de formule générale (I) :



(I)

10 formule dans laquelle :

-R₁ à R₅, identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi :

* un atome d'hydrogène,

* un atome d'halogène,

15 * un radical répondant à la formule -(X)n-R₇, dans laquelle X représente un groupement choisi parmi l'oxygène, le soufre, un radical sulphinyle et un radical sulphonyle, n est égal à 0 ou à 1 et R₇ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou différents, ce radical alkyle comprenant 1 à 4 atomes de carbone.

- R₆ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 20 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, identiques ou différents.

Les composés 1-arylpyrazoles sont connus comme présentant une activité contre un très grand nombre de parasites, dans des domaines aussi larges et variés que l'Agriculture, la Santé Publique et la Médecine Vétérinaire. Les Brevets 25 EP-0 234 119, EP-0 295 117 et US-5,232,940 décrivent une classe d'insecticides et de parasiticides dérivés de N-phénylpyrazoles.

Les composés selon la formule générale (I) ont été décrits dans la Demande Européenne EP-0 412 849 pour leur activité pesticide et insecticide, en

particulier pour combattre, dans le domaine de la Médecine Vétérinaire et de l'élevage du bétail, les arthropodes et les helminthes parasites internes ou externes des vertébrés. Ils sont particulièrement utiles pour lutter contre ces parasites sur des vertébrés à sang chaud, les hommes et les animaux tels que les ovins, les bovins, les équidés, les cochons, les chiens et les chats.

Selon la Demande Européenne EP-0 412 849, les composés selon la formule générale (I) sont préparés selon le schéma présenté dans la figure 1, à partir des dérivés 1-aryl-3-alkyl-1H-pyrazoline-5-one, eux-mêmes obtenus de façon classique, à partir de l'arylhydrazine et de l'éthyl 3-alkyl-3-oxopropanoate correspondant.

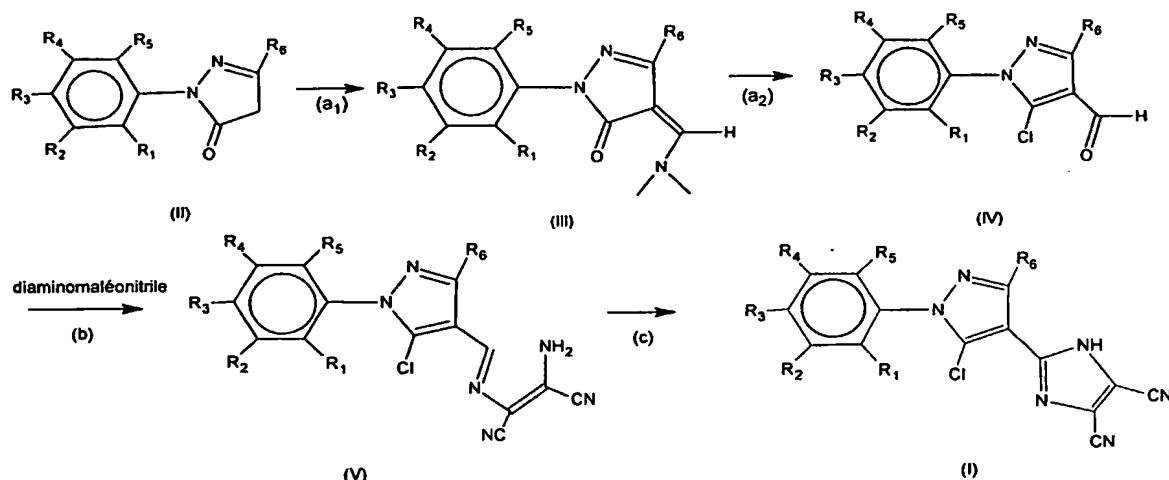


Figure 1

Selon le procédé de l'art antérieur, le dérivé pyrazoline est soumis à l'action du réactif de Vilsmeier pour induire une réaction de formylation et donner accès au 5-chloro-4-carboxaldéhyde correspondant, répondant à la formule générale (IV), via la formation, l'isolation et la purification du dérivé 4-[(diméthylamino)méthylidène] correspondant, qui répond à la formule générale (III).

La transformation du dérivé pyrazoline-5-one (II) en dérivé 5-chloro-4-carboxaldéhyde (IV) se fait en deux étapes nécessitant une purification intermédiaire et une purification du produit fini, par chromatographie sur colonne de gel de silice.

La transformation de l'aldéhyde (IV) en dérivé selon la formule générale (I) est proposée via l'intermédiaire 4-[(2-amino-1,2-dicyanoéthénylimino)méthyl] répondant à la formule générale (V), obtenu par

condensation de l'aldéhyde (IV) avec le diaminomaléonitrile. L'imine (V) conduit au dérivé selon la formule générale (I) par une cyclisation oxydante, qui se fait au moyen du couple N-chlorosuccinimide / nicotinamide ou à défaut en utilisant la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone.

5 La présente Demande a pour objet un nouveau procédé pour la transformation des produits répondant à la formule générale (II) en produits selon la formule générale (I), formules dans lesquelles les variables R₁ à R₆ ont la même définition que ci-dessus, ce procédé ayant un nombre d'étapes réduit par rapport aux procédés de l'art antérieur et requérant le recours à des purifications réduites. En 10 outre, le procédé est doté de meilleurs rendements.

Le procédé de l'invention illustré par la figure 2 ci-dessous est caractérisé en ce que :

15 (a) dans une première étape, le dérivé pyrazoline-5-one (II) est transformé en dérivé 1-aryl-3-alkyl-4-carboxaldhéhyde-5-chloro-pyrazole de formule (IV) en une étape par traitement de Vilsmeier en présence de POCl₃ et de DMF,

20 (b) dans une seconde étape l'aldéhyde (IV) est transformé en 1-aryl-3-alkyl-4-[(2-amino-1,2 dicyanoéthénylimino)méthyl]-5-chloro-pyrazole répondant à la formule générale (V) par condensation de l'aldéhyde (IV) avec le diaminomaléonitrile,

(c) dans une troisième étape, l'imine (V) conduit au dérivé selon la formule générale (I) par une cyclisation oxydante, qui se fait par traitement au moyen d'un hypochlorite.

25 L'invention concerne plus particulièrement les dérivés répondant à la formule (I) dans laquelle n=0.

Avantageusement l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont remplies :

-R₁ à R₅, identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi :

30 * un atome d'hydrogène,
* un atome d'halogène,
* un radical R₇ alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou différents, ce radical alkyle comprenant 1 à 4 atomes de carbone.

35 - R₆ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Préférentiellement encore, l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont remplies :

- R_1 à R_5 , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi :

10 - R_6 représente un radical choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le tertiobutyle, l'isopropyle.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, celle-ci s'applique à la préparation d'un produit choisi parmi :

le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-méthyl-1H-pyrazole,
 le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazole,
 le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-éthyl-1H-pyrazole,
 le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-tertiobutyl-1H-pyrazole.

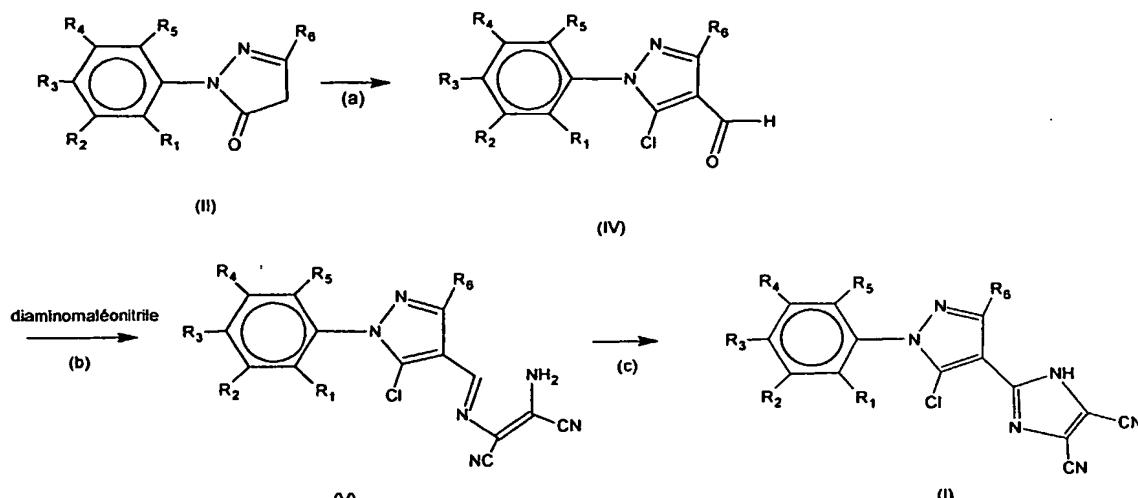
L'art antérieur enseigne l'existence de quelques procédés généraux pour l'incorporation d'un groupe 4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl dans une structure aliphatique ou hétérocyclique à partir de diaminomaléonitrile. Il est possible, selon R. W. Begland, *J. Org. Chem.* 39 (16), 2341, 1974 d'utiliser des orthoesters ou des orthoamides, de préparer intermédiairement des dérivés de monocondensation du diaminomaléonitrile avec des chlorures ou anhydrides d'acides, ou de passer par la formation d'une mono base de Schiff suivie d'une cyclisation oxydante.

Le procédé de l'invention propose des conditions réactionnelles qui permettent d'éviter l'isolation et la purification de l'intermédiaire (III). Ces conditions réactionnelles comportent une méthode de cyclisation oxydante plus propre et plus facilement adaptable à l'échelle industrielle pour la dernière étape.

Selon une variante préférée du procédé de l'invention, il est possible de transformer les pyrazolones répondant à la formule générale (II) vers les dérivés 35 selon la formule générale (I) en isolant et purifiant uniquement l'intermédiaire aldéhyde (IV), soit en uniquement deux étapes, dans des conditions particulièrement

conforme à l'usage industriel et avec des rendements extrêmement compétitifs.

Les améliorations et modifications faisant l'objet de la présente invention, schématisées dans la figure 2, sont détaillées comme suit :



5

Figure 2

Les étapes (a₁) et (a₂) selon la figure 1, sont remplacées avantageusement par une seule étape (a) telle qu'illustrée sur la figure 2.

10 Les réactifs de Vilsmeier, habituellement employés pour l'introduction d'une fonction carboxaldéhyde sur un motif hétérocyclique, sont généralement préparés via la réaction d'une N,N-dialkylamide, telle que la N,N-diméthylformamide, avec un réactif de condensation et (ou) de déhydratation. Les réactifs préférés sont par exemple le chlorure d'oxalyle, le phosgène, le trichlorure de phosphoryle employés dans des solvants du type non protique et en particulier chlorés.

15 Selon le procédé de l'invention, l'étape (a) est mise en œuvre par traitement du composé de formule (II) dans le DMF en présence de 20 à 40 équivalents molaires de POCl₃, préférentiellement 25 à 35 équivalents molaires de POCl₃, encore plus préférentiellement 30 équivalents molaires de POCl₃.

20 Cette réaction se fait avantageusement en présence d'un ratio (II)/DMF allant de 1 à 2, encore plus avantageusement de 1 à 1,5 et préférentiellement de 1 à 1,2.

Ces conditions réactionnelles permettent :

- d'accéder au produit (IV) sans isolement et purification
- 25 intermédiaire du produit de formule (III) ;
- de limiter le volume des rejets et donc de réduire les contraintes

environnementales ;

5 - d'obtenir le produit (IV) avec un rendement de 85% après purification par chromatographie sur colonne de silice, quand le procédé de l'art antérieur ne donnait que 50% de rendement sur ces étapes et nécessitait d'avoir recours à environ 250 équivalents molaires de POCl_3 (EP-0 412 489).

10 L'étape (b) selon la figure 2 est améliorée par rapport à l'étape (b) selon la figure 1, telle que mentionnée dans la Demande Européenne EP-0 412 849. La formation de l'imine selon la formule générale (V) est habituellement conduite en milieu solvant tels que solvants aromatiques et plus précisément le benzène ou le 10 toluène, en milieu solvants chlorés ou alcools aliphatiques tels que méthanol ou éthanol, à une température comprise entre 0 et 70°C.

15 Selon le procédé de l'invention, la réaction est conduite de préférence en milieu méthanolique avec une catalyse acide. Parmi les acides susceptibles d'être utilisés on peut citer : l'acide acétique, l'acide paratoluènesulphonique, l'acide trifluoroacétique, l'acide sulfurique, l'acide méthanesulphonique.

Selon un mode préféré de réalisation de la présente invention, la réaction est catalysée par l'acide trifluoroacétique et permet d'obtenir un rendement quasiment quantitatif à l'étape (b).

20 L'étape (c) telle qu'illustrée par la figure 2 est réalisée par traitement du composé répondant à la formule (V) par un hypochlorite, tel qu'un hypochlorite de métal alcalin ou alcalino-terreux ou un hypochlorite d'alkyle. On peut citer par exemple parmi les hypochlorites utilisables dans le procédé de l'invention : l'hypochlorite de ter-butyle, l'hypochlorite de sodium, l'hypochlorite de calcium, 25 l'hypochlorite de lithium. La réaction est généralement mise en œuvre dans un solvant aliphatique hydroxylé, à une température comprise entre -5°C et 25°C, préférentiellement entre 0°C et 5°C.

30 Avantageusement, on utilise 1 à 5 équivalents molaires d'hypochlorite par rapport au produit (V), encore plus préférentiellement 2 à 3 équivalents molaires. Parmi les solvants utilisables pour la mise en œuvre de cette étape, on peut citer : le méthanol, l'éthanol, le propanol.

35 Selon les procédés de l'art antérieur, la cyclisation oxydante de l'imine de formule (V) se faisait (EP-0 412 849) par traitement avec le couple N-chlorosuccinimide / nicotinamide, la nicotinamide étant un potentiateur de l'activité oxydante de la NCS (Cf. MORIYA O. et Coll., Synthèse, (1984), 12, p. 1057-58).

Par les mêmes auteurs, on connaît la faible réactivité de la 2,3-

dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone et du diiminosuccinonitrile, réactifs oxydants nécessitant des durées de réaction au reflux dans l'acétonitrile pouvant aller de 17 heures à 4 jours pour la cyclisation oxydante de ces mêmes bases de Schiff. Dans les conditions préconisées par O. Moriya, la transformation d'un produit (V) en produit 5 selon la formule générale (I) est réalisée avec un rendement limité à 56% après chromatographie sur gel de silice. L'utilisation d'un tel couple nécessite en effet, une purification délicate, le produit brut résultant contenant trois hétérocycles azotés de polarités voisines.

Selon la même Demande Européenne EP-0 412 849, la cyclisation 10 peut également être conduit avec la DDQ ou 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, réactif dont l'utilisation industrielle est limitée. D'autre part, le sous-produit formé, soit le 1,4-dihydroxybenzène correspondant, n'est pas exempt de toxicité et nécessite un traitement significatif des rejets aqueux. Il est connu, d'autre part, que ce réactif n'offre pas en générale un taux de transformation appréciable, qu'il 15 induit une coloration marquée du produit résultant, qu'il nécessite une durée de réaction longue et le choix d'une température de réaction élevée, par exemple au reflux de l'acétonitrile. Ces observations et caractéristiques se retrouvent en particulier dans le Brevet US-5,380,865, pour une réaction similaire utilisant cet oxydant et la 1-amino-2-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylbenzylidèneamino)-1,2-dicyanoéthylène et 20 conduisant au 2-aryl-4,5-dicyanoimidazole correspondant sous la forme d'un solide brun avec un rendement de 42,5%.

L'art antérieur cite de nombreux réactifs autres que ceux ci-dessus mentionnés qui ont été proposés pour la cyclisation oxydante de la base de Schiff correspondante (produit (V)). Le Brevet US-5,380,865 propose de façon générale pour 25 l'accès aux dérivés 2-aryl-4,5-dicyanoimidazole l'emploi des associations iodé-acétate de sodium ou brome-acétate de sodium dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le diméthylformamide. L'emploi du tétraacétate de plomb est préconisé pour la même transformation par Eicher T. et Coll., *Tetrahedron Lett.*, (1980), 21, 3751-54 et dans le Brevet US-4,220,466 pour l'accès respectivement au 2- 30 isopropyl-4,5-dicyanoimidazole et au 2-ter.butyl-4,5-dicyanoimidazole.

L'utilisation de diiminosuccinonitrile est mentionnée pour la préparation de 2-ter.butyl-4,5-dicyanoimidazole, en milieu acétonitrile à reflux, avec un rendement de 57% par R. W. Begland et Coll., *Chem.* (1974), 39, p. 2341-2350.

Il a été rapporté par J. P. Ferris, *J. Org. Chem.*, 52(12), 2355-61, 35 (1987) que l'hypochlorite de ter.butyle pouvait, en milieu acétate d'éthyle et dans des conditions relativement douces, contribuer à la conversion d'un dérivé ribose

acyclique incorporant un reste iminoaminomaléonitrile vers un dérivé 2-substitué-4,5-dicyanoimidazole, avec un rendement de 66%. L'emploi du N-bromosuccinimide en milieu acétate d'éthyle et à une température modérée a été clairement mentionné pour une transformation analogue et un même rendement dans le même document.

5 Toutefois, contrairement à l'enseignement de ce dernier document, l'emploi de l'hypochlorite pour réaliser l'étape (c) du procédé de l'invention donne des résultats très supérieurs en termes de rendement par rapport à l'emploi de N-halogénosuccinimide (exemple comparatif 5-2). Dans le procédé de l'invention, on obtient un taux de conversion des composés de formule (V) en composés de formule 10 (I) très supérieurs à ce que laissait espérer la publication précitée.

L'emploi d'un hypochlorite pour cette étape présente de nombreux avantages. Les hypochlorites sont des produits de plus large diffusion industrielle par rapport à la plupart des réactifs mentionnés dans l'art antérieur. Ces hypochlorites sont de plus d'un coût nettement plus attractif que les réactifs de l'art antérieur.

15 Le réactif particulièrement préféré selon la présente invention pour l'étape (c) / figure 2 est l'hypochlorite de sodium. On choisit plus précisément l'utilisation d'un hypochlorite de sodium présentant une teneur en chlore actif voisine de 150g/litre (tel celui commercialisé par Solvay Electrolyse) ou l'utilisation d'un produit garanti avec un teneur en chlore actif de 315g/litre (tel celui commercialisé par 20 Atofina, division Chlorochimie). A la différence des réactifs précédemment cités dans l'art antérieur pour cette transformation, les hypochlorites réagissent dans des conditions de température plus douces et avec une cinétique plus rapide. On peut citer pour mémoire les deux exemples précédemment évoqués et utilisant la 2,3-dichloro- 25 5,6-dicyanobenzoquinone dans l'acétonitrile pour la cyclisation oxydante, dans la Demande EP-0 412 849 comme dans la publication *Synthesis*, (1984), 12, p. 1057-58, avec une transformation de l'imine au reflux et respectivement en 12 et 17 heures au minimum.

30 L'utilisation de l'hypochlorite de sodium répondant aux caractéristiques mentionnées plus haut permet de limiter la durée de la transformation à 0.5 hr et, par un choix judicieux du volume de solvant, notamment de méthanol, de favoriser quasi exclusivement l'élimination d'acide chlorhydrique à partir de la chloramine intermédiaire au dépens de la régénération de l'aldéhyde d'origine.

35 Selon cette variante de l'invention, le produit de formule générale (V) est traité :

- dans le méthanol,
- à une concentration molaire de (V) allant de 0,005 M à 0,1 M,

avantageusement de 0,01 M à 0,08M, encore plus préférentiellement de 0,02 M à 0,06 M,

5 - par un hypochlorite en qualité allant de 1 à 5 équivalents molaires, préférentiellement de 2 à 3 équivalents molaires par rapport au produit (V), cet hypochlorite étant en solution aqueuse de concentration allant de 1 à 5 M, préférentiellement de 2 à 5 M.

10 D'autre part, contrairement aux réactifs selon l'art antérieur, les hypochlorites, dans les conditions de mise en œuvre employées dans le procédé selon la présente invention, n'engendrent pas la formation de sous-produits aromatiques et/ou hétérocycliques dont l'élimination est laborieuse et coûteuse.

15 Selon une variante particulièrement attractive du procédé selon la présente invention, on transforme les 1-aryl-3-alkyl-1H-pyrazoline-5-one selon la formule générale (II) en un produit répondant à la formule générale (I) suivant un enchaînement réactionnel limité à deux étapes, le seul intermédiaire isolé et purifié étant l'aldéhyde répondant à la formule générale (IV).

Le schéma réactionnel est représenté sur la figure 3 :

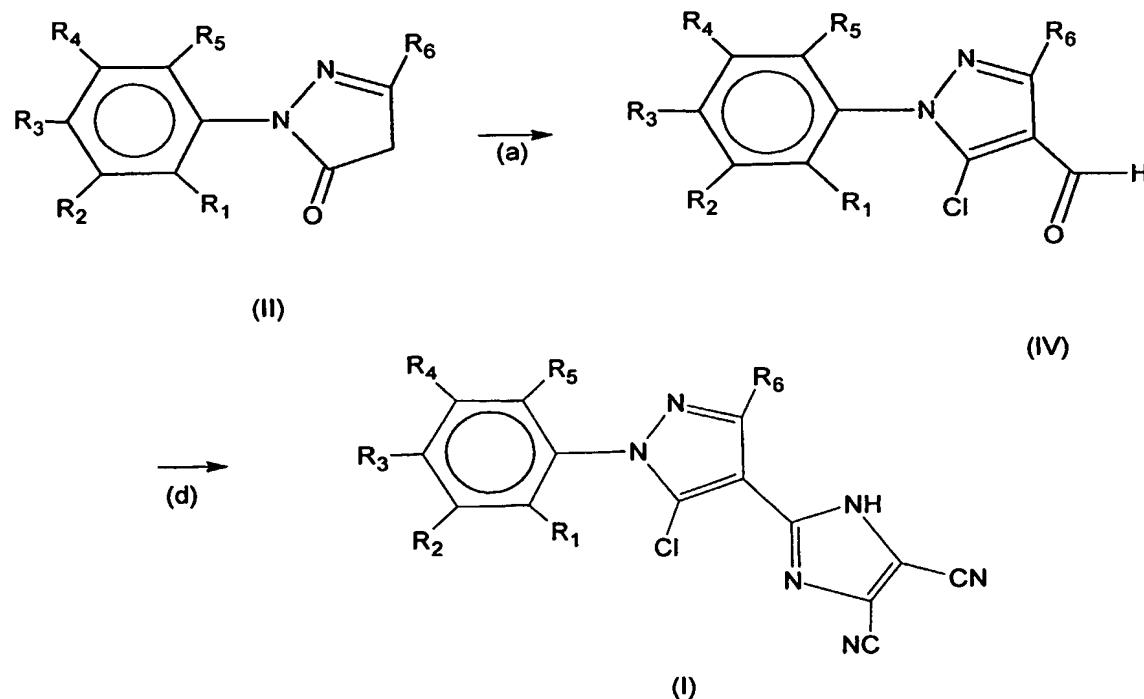


Figure 3

Selon ce schéma, l'étape (a) est identique à celle présentée sur la figure 2 et détaillée plus haut. L'étape (d) selon le même schéma illustré par la figure

3 ne comporte pas d'étape de purification de l'imine intermédiaire répondant à la formule générale (V) et vient donc en lieu et place des étapes (b) et (c) selon la figure 2. Cette réduction du nombre d'étapes est permise par la définition et le choix d'un système réactionnel monophasique à même de favoriser dans la continuité la formation de l'imine et la cyclisation oxydante, l'agent oxydant choisi de préférence étant l'hypochlorite de sodium.

5 Selon ce schéma :

10 (a) dans une première étape, le dérivé pyrazoline-5-one (II) est transformé en dérivé 1-aryl-3-alkyl-4-carboxaldhéhyde-5-chloro-pyrazole de formule (IV) en une étape par traitement de Vilsmeier en présence de POCl_3 et de DMF,

15 (a) dans une seconde étape, par traitement successif du composé de formule (IV) par le diaminomaléonitrile puis par un hypochlorite.

20 Cette variante permet d'obtenir des rendements allant jusqu'à plus de 85% sur l'étape (d).

25 Une des variantes particulièrement préférée du procédé selon la présente invention consiste donc à transformer directement les 1-aryl-3-alkyl-1H-pyrazoline-5-one selon la formule générale (II) selon l'opération schématisée par l'étape (a) / figure 2 ou 3, telle qu'explicitée plus haut, puis à purifier le produit brut obtenu par chromatographie flash sur gel de silice, à transformer l'aldéhyde selon la formule générale (IV) correspondante en produit selon la formule générale (I) selon l'étape (d) / figure 3. Cette transformation se fait dans un milieu solvant aliphatique hydroxylé, de préférence dans le méthanol, avec dans un premier temps, pour la formation de l'imine avec le diaminomaléonitrile, une concentration molaire en substrat comprise entre 0.15 et 0.2 M, de préférence 0.18 M, avec une catalyse acide, de préférence assurée par l'acide trifluoroacétique, présent dans des proportions comprises entre 0.02 et 0.2 équivalent molaire, de préférence 0.1 équivalent molaire, puis, dans un deuxième temps pour la cyclisation oxydante et la formation du cycle imidazolyl, la dilution vers une concentration molaire en substrat comprise entre 0.01 et 0.08 M, de préférence 0.04 M et l'utilisation de 2 à 3 équivalents molaires d'hypochlorite de sodium d'une concentration allant de 2 M à 5 M, de préférence 2 équivalents molaires du produit industriel 2.3 M.

30 35 Les exemples illustrent les caractéristiques et les avantages du procédé selon la présente invention sans en limiter la portée.

EXEMPLE 1 : Préparation de la 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-méthyl-1H-pyrazolin-5-one (II a)

On coule à température ambiante 5.27 g d'acétoacétate d'éthyle (40.5 mmoles) sur une solution de 9.8 g de 2,6-dichloro-4-trifluorométhylphénylhydrazine (40 mmoles) dans 50 ml d'acide acétique glacial, on porte au reflux pendant 3 heures sans agitation. L'agitation est maintenue pendant le retour à la température ambiante avant l'élimination du solvant sous pression réduite. Le résidu est concrétisé dans 80 ml d'hexane pour obtenir ainsi le produit du titre avec un rendement de 85%, produit présentant les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 169-170°C,
- RMN ¹H (CDCl₃) : 2.02 (s, 3H) H₆ ; 3.25 (s, 2H) H₄ ; 7.5 (s, 2H) H₉ H_{9'}. RMN ¹³C : 18.0 (C₆) ; 41.5 (C₄) ; 123.0 (q, J_{C-F}=273.4 Hz, C₁₁) ; 126.6 (q, J_{C-F}=3.6 Hz, C₉, C_{9'}) ; 133.8 (q, J_{C-F}=34.4 Hz, C₁₀) ; 136.6 (C₇) ; 137.1 (C₈, C_{8'}) ; 158.6 (C₃) ; 171.9 (C₅). RMN ¹⁹F : -63.7.

Pour une meilleure compréhension des données compilées ci-dessus et dans les exemples suivants, il a été retenu une numérotation atomique qu'on peut retrouver dans la structure présentée à l'exemple 4.

EXEMPLE 2 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxaldéhyde (IVa), selon eq. A / fig. 2

Dans un ballon de 500 ml équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on introduit 100 ml de POCl₃ (1.09 mole). On porte la température entre 0 et 5°C pour couler lentement 2.8 ml de N, N-diméthylformamide (36.3 mmoles). Après retour vers la température ambiante en 10 à 15 minutes, on ajoute 11.3 g (36.3 mmoles) de pyrazolone (IIa). Après dissolution, l'ensemble est porté à reflux pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est alors coulé lentement sur 1.5 litres d'eau glacée et on neutralise avec du carbonate de sodium.

Le précipité résultant est récupéré par filtration. On procède alors à une purification par chromatographie flash sur gel de silice, élution par un mélange acétate d'éthyle / pentane (5/95), pour obtenir 11.2 g du produit du titre avec un rendement de 86%, produit présentant les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 76°C
- RMN ¹H (CDCl₃) : 2.55 (s, 3H) H₆ ; 7.80 (s, 2H) H₉, H_{9'}; 10.0 (s, 1H) H₁₂. RMN ¹³C : 14.8 (C₆) ; 117.7 (C₅) ; 122.8 (q, J_{C-F}=274.2 Hz, C₁₁) ; 126.7 (q, J_{C-F}=4.0 Hz, C₉, C_{9'}) ; 135.2 (q, J_{C-F}=34.4 Hz, C₁₀) ; 136.4 (C₄) ; 136.7 (C₇) ; 137.2 (C₈, C_{8'}) ; 154.1 (C₃) ; 184.0 (C₁₂). RMN ¹⁹F : -63.7.

EXEMPLE COMPARATIF 2 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxaldéhyde (IVa), selon eqs. a₁ et a₂ / fig. 1

Dans un ballon de 500 ml équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on introduit 127 ml de POCl_3 (1.39 mole), on porte la température entre 0 et 5°C pour couler lentement 3.09 g (42.2 mmoles) de N, N-diméthylformamide. Après retour vers la température ambiante en 10 à 15 minutes, on ajoute 11.3 g (36.3 mmoles) de pyrazolone (IIa). L'ensemble est porté au reflux pendant 30 minutes, l'excès de POCl_3 éliminé sous pression réduite, le résidu coulé avec précautions dans l'eau glacée. Après neutralisation au carbonate de sodium et extraction à l'éther, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, élution par le mélange méthanol / chlorure de méthylène (2/98). On obtient ainsi 7.85 g de l'intermédiaire (IIIa), soit la 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-méthyl-4-((diméthylamino)méthylidène)-1H-pyrazolin-5-one.

On reprend les 7.85 g de cet intermédiaire (21.4 mmoles) pour un traitement à reflux pendant 2 heures dans 240 ml de POCl_3 (4.59 moles), suivi d'une agitation à température ambiante maintenue pendant 18 heures. L'excès de POCl_3 est éliminé sous pression réduite, le résidu coulé avec précautions sur l'eau glacée. Après neutralisation au carbonate de sodium et extraction à l'éther, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, élution par le mélange acétate d'éthyle / pentane (5/95), pour donner 6.6 g du produit du titre, soit avec un rendement global voisin de 51%.

Caractéristiques de l'intermédiaire (IIIa) :

- point de fusion : 201°C,
 25 - RMN ^1H (CDCl_3) : 2.20 (s, 3H) H₆ ; 3.31 (s, 3H) et 3.85 (s, 3H) pour les deux radicaux méthyle (N-CH₃) ; 7.18 (s, 1H) H₁₂ ; 7.65 (s, 2H) H₉, H_{9'}. RMN ^{13}C : 4.5 (C₆) ; 44.2 et 48.8 pour les deux radicaux méthyle (N-CH₃) ; 98.1 (C₄) ; 123.6 (q, $J_{\text{C-F}}=273.4$ Hz, C₁₁) ; 126.4 (q, $J_{\text{C-F}}=3.6$ Hz, C₉, C_{9'}) ; 133.8 (q, $J_{\text{C-F}}=34.4$ Hz, C₁₀) ; 137.6 (C₇) ; 138.7 (C₈, C_{8'}) ; 152.7 (C₃) ; 153.4 (C₁₂) ; 163.1 (C₅).
 30 RMN ^{19}F : -63.7.

EXEMPLE 3 : Préparation du 4-((2-amino-1,2-dicyanoéthénylimino)méthyl)-5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-méthyl-1H-pyrazole (Va), selon eq. b / fig. 2

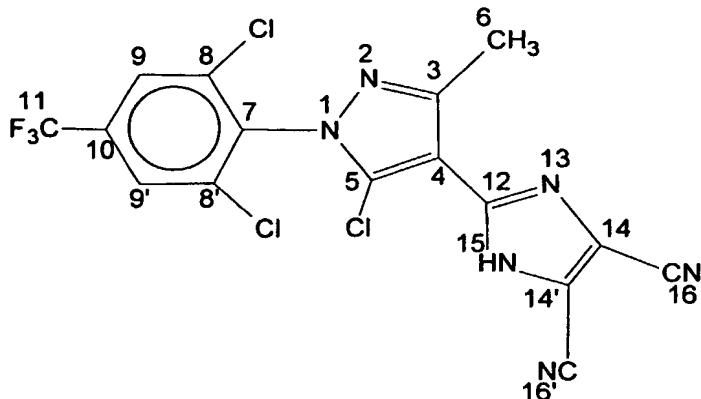
Dans un ballon de 500 ml équipé d'un réfrigérant, on prépare une solution de 16.1 g d'aldéhyde (IVa) (45 mmoles) et de 5 g de diaminomaléonitrile (46.3 mmoles) dans 200 ml de méthanol. A cette solution sous agitation, on ajoute

0.35 ml d'acide trifluoroacétique, soit 10% molaire. On prolonge l'agitation à température ambiante pendant 30 minutes, puis à reflux pendant 1 heure, avant de refroidir et d'éliminer les solvants sous pression réduite.

Le produit brut est concrétisé et séché. On obtient ainsi 19.7 g du produit du titre, avec un rendement voisin de 98%. Ce produit répond aux caractéristiques physiques mentionnées ci-après :

5 - point de fusion : 199°C,
- RMN ¹H (CDCl₃) : 2.55 (s, 3H) H₆ ; 5.30 (s, 2H) H₁₅ ; 7.80 (s, 2H) H₉, H_{9'} ; 8.40 (s, 1H) H₁₂ . RMN ¹³C : 15.8 (C₆) ; 109.2, 112.8, 114.3 (C₁₄, C₁₅ ou C_{15'}) ; 115.5 (C₅) ; 122.8 (q, J_{C-F}=273.6 Hz, C₁₁) ; 125.1 (C_{14'}) ; 126.7 (q, J_{C-F}=4.0 Hz, C₉, C_{9'}) ; 133.9 (C₄) ; 135.1 (q, J_{C-F}=34.4 Hz, C₁₀) ; 136.7 (C₇) ; 137.2 (C₈, C_{8'}) ; 150.2 (C₁₂) ; 152.9 (C₃) . RMN ¹⁹F : -63.7.

10 **EXEMPLE 4 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-méthyl-1H-pyrazole (Ia), selon eq. c / fig. 2, avec tBuOCl)**



15 Dans un ballon de 500 ml équipé d'une ampoule de coulée et portée à une température comprise entre 0 et 5°C, on introduit 8 g d'imine (Va) (17.9 mmoles). On coule sous agitation une solution de 2.33 g d'hypochlorite de tertiobutyle (21.5 mmmoles) dans 180 ml d'acétate d'éthyle. La solution résultante est agitée à 0°C pendant 90 minutes puis à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec 80 ml d'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique résultante est lavée à l'eau à trois reprises, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, élution avec le mélange méthanol / chlorure de méthylène (2/98) pour donner 6.7 g du produit du titre, avec un rendement

de 83%. Ce produit répond aux caractéristiques physiques mentionnées ci-après :

- point de fusion : 98°C
- RMN ^1H (CDCl_3) : 2.68 (s, 3H) H_6 ; 7.80 (s, 2H) H_9 ; 10.80 (s, 1H)

H_{15} . RMN ^{13}C : 15.6 (C_6) ; 108.0 (C_{16} , $\text{C}_{16'}$) ; 111.0 (C_{14} , $\text{C}_{14'}$) ; 122.6 (q, $J_{\text{C-F}}=271.7$ Hz, C_{11}) ; 126.8 (q, $J_{\text{C-F}}=3.8$ Hz, C_9 , $\text{C}_{9'}$) ; 129.3 (C_4) ; 135.3 (q, $J_{\text{C-F}}=34.6$ Hz, C_{10}) ; 136.6 (C_7) ; 137.2 (C_8 , $\text{C}_{8'}$) ; 144.5 (C_{12}) ; 153.0 (C_3) . RMN ^{19}F : -63.7.

EXEMPLE 5 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-méthyl-1H-pyrazole (Ia), selon eq. c / fig. 2, avec NaOCl

10 Dans un ballon de 500 ml équipé d'une ampoule de coulée, on prépare une solution de 8 g d'imine (Va) (17.9 mmoles) dans 400 ml de méthanol et on la porte à 0°C. On additionne à la même température 15.7 ml (35.8 mmoles) d'une solution d'hypochlorite de sodium 2.3 M. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis coulé dans 1.3 litre d'eau. Après 15 extractions répétées à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à trois reprises à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, élution par le mélange méthanol / chlorure de méthylène (2/98) pour donner 7 g du produit du titre, avec un rendement de 88%.

20 **EXEMPLE COMPARATIF 5 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-méthyl-1H-pyrazole (Ia), selon eq. c / fig. 1, avec DDO**

25 Dans un ballon de 500 ml équipé d'un réfrigérant, on porte à reflux pendant 18 heures une solution de 8 g d'imine (Va) (17.9 mmoles) et de 5.9 g (26 mmoles) de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone dans 140 ml d'acétonitrile. Le solvant est éliminé sous pression réduite, le résidu rouge sombre correspondant est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, élution par le mélange méthanol / chlorure de méthylène (2/98) pour donner 4.3 g du produit du titre, avec un rendement de 54%.

30 **EXEMPLE COMPARATIF 5-2 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-méthyl-1H-pyrazole (Ia), selon eq. c / fig. 1, avec NCS / nicotinamide**

35 Dans un ballon de 250 ml on procède au mélange de 8 g d'imine (Va) (17.9 mmoles), de 2.39 g (17.9 mmoles) de N-chlorosuccinimide, de 2.44 g (20 mmoles) de nicotinamide, dans 45 ml de N, N-diméthylformamide. La solution résultante est agitée à 55-70°C pendant 1 heure, puis après retour vers la température

ambiante, cette solution est coulée sur 150 ml d'eau. Après extraction au dichlorométhane, séchage et élimination du solvant sous pression réduite, le résidu correspondant est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, élution par le mélange méthanol / chlorure de méthylène (2/98) pour donner 4.5 g du produit du titre, avec un rendement de 56%.

EXAMPLE 6 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-méthyl-1H-pyrazole (Ia), selon eq. d / fig. 3, avec NaOCl)

Dans un ballon d'1 litre équipé d'un réfrigérant, on prépare une solution contenant 8 g (22.4 mmoles) d'aldéhyde (IVa) préparé selon l'exemple 2, 2.42 g (22.4 mmoles) de diaminomaléonitrile dans 120 ml de méthanol, on ajoute 0.18 ml d'acide trifluoroacétique, soit 10% d'équivalent molaire. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 30 minutes et portée au reflux pendant 1 heure. Après retour à la température ambiante, dilution avec 360 ml de méthanol et refroidissement à une température voisine de 0°C, on coule 19.6 ml (44.8 mmoles) d'une solution d'hypochlorite de sodium 2.3 M. La solution résultante est agitée pendant 30 minutes à température ambiante, avant dilution avec 1.6 litre d'eau, puis on procède à des extractions répétées à l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée à trois reprises à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, élution par le mélange méthanol / chlorure de méthylène (2/98) pour donner 8.2 g du produit titre, avec un rendement de 82%. Le produit du titre est obtenu ainsi à partir de la pyrazole (IIa), soit la 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-méthyl-1H-pyrazolin-5-one, avec un rendement global de 70.5%.

EXAMPLE 7 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazole (Ib), selon eqs. a et d / fig. 3)

Dans les conditions détaillées dans l'exemple 2, à partir de la pyrazolone (IIb), soit la 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-isopropyl-1H-pyrazolin-5-one, on obtient l'aldéhyde correspondant (IVb), soit plus précisément le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxaldéhyde. Le produit (IVb) est transformé dans les conditions explicitées selon l'exemple 6 pour conduire au produit du titre avec un rendement global voisin de 68%, produit présentant un point de fusion de 96-99°C.

EXEMPLE 8 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-éthyl-1H-pyrazole (Ic), selon eqs. a et d / fig. 3)

Dans les conditions détaillées dans l'exemple 2, à partir de la 5 pyrazolone (IIc), soit la 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-éthyl-1H-pyrazolin-5-one, on obtient l'aldéhyde correspondant (IVc), soit plus précisément le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-éthyl-1H-pyrazole-4-carboxaldéhyde. Le produit (IVc) est transformé dans les conditions explicitées selon l'exemple 6 pour conduire au produit titre avec un rendement global voisin de 70%, 10 produit présentant un point de fusion de 75-78°C.

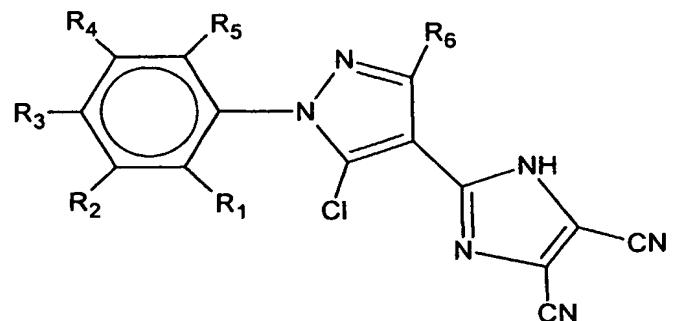
EXEMPLE 9 : Préparation du 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-tertiobutyl-1H-pyrazole (Id), selon eqs. a et d / fig. 3)

Dans les conditions détaillées dans l'exemple 2, à partir de la 15 pyrazolone (IId), soit la 1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-tertiobutyl-1H-pyrazolin-5-one, on obtient l'aldéhyde correspondant (IVd), soit plus précisément le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-3-tertiobutyl-1H-pyrazole-4-carboxaldéhyde. Le produit (IVd) est transformé dans les 20 conditions explicitées selon l'exemple 6 pour conduire au produit du titre avec un rendement global voisin de 68%, produit présentant un point de fusion de 118-120°C.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de dérivés 5-chloro-1-aryl-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-alkyl-1H-pyrazole de formule générale (I) :

5



(I)

formule dans laquelle :

-R₁ à R₅, identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi :

10 * un atome d'hydrogène,
 * un atome d'halogène,
 * un radical répondant à la formule -(X)n-R₇ dans laquelle X représente un groupement choisi parmi l'oxygène, le soufre, un radical sulphinyle et un radical sulphonyle, n est égal à 0 ou à 1 et R₇ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou différents, ce radical alkyle comprenant 1 à 4 atomes de carbone.

15 15 saturé ou insaturé éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou différents, ce radical alkyle comprenant 1 à 4 atomes de carbone.

20 - R₆ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, identiques ou différents, procédé dans lequel on utilise comme produit de départ un dérivé 1-aryl-3-alkyl-1H-pyrazoline-5-one de formule (II), ce procédé étant caractérisé en ce que :

25 (a) dans une première étape, le dérivé pyrazoline-5-one (II) est transformé en dérivé 1-aryl-3-alkyl-4-carboxaldhéhyde-5-chloro-pyrazole de formule (IV) en une étape par traitement de Vilsmeier en présence de POCl₃ et de DMF,

(b) dans une seconde étape l'aldéhyde (IV) est transformé en 1-aryl-3-alkyl-4-[(2-amino-1,2-dicyanoéthénylimino)méthyl]-5-chloro-pyrazole répondant à la formule générale (V) par

condensation de l'aldéhyde (IV) avec le diaminomaléonitrile,

(c) dans une troisième étape, l'imine (V) conduit au dérivé selon la formule générale (I) par une cyclisation oxydante, qui se fait par traitement au moyen d'un hypochlorite,

5 suivant le schéma représenté sur la figure 2 :

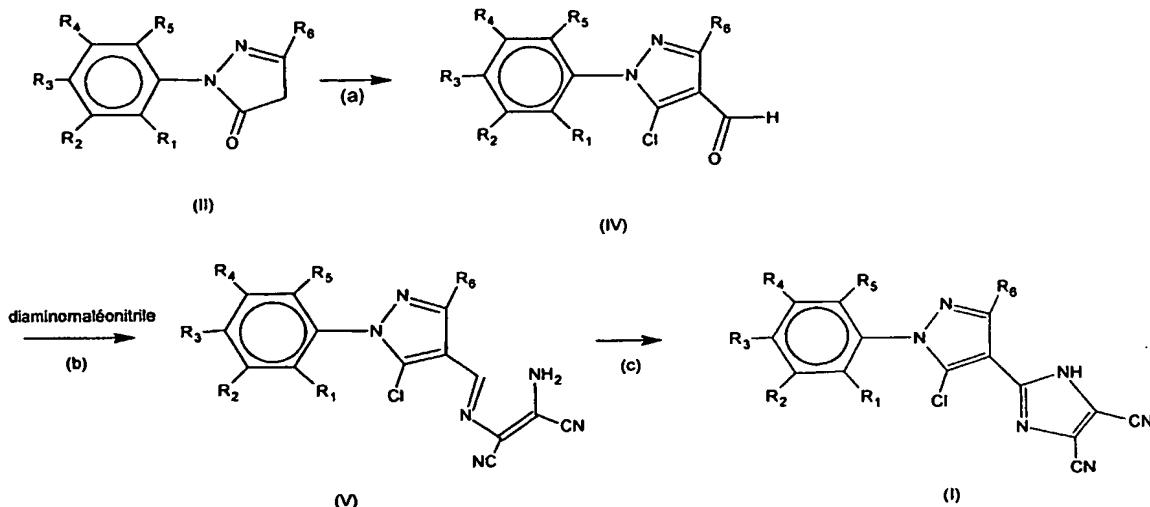


Figure 2

10

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape (a) est mise en œuvre par traitement du composé de formule (II) dans le DMF en présence de 20 à 40 équivalents molaires de POCl_3 , préférentiellement 25 à 35 équivalents molaires de POCl_3 , encore plus préférentiellement 30 équivalents molaires de POCl_3 .

15

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le ratio (II)/DMF est compris entre 1 et 2, préférentiellement entre 1 et 1,5, encore plus préférentiellement entre 1 et 1,2.

20

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'étape (b) est conduite en milieu solvant à une température comprise entre 0 et 70°C.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'étape (b) est conduite en milieu méthanolique avec une catalyse acide.

25

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le catalyseur est l'acide trifluoroacétique.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6,

caractérisé en ce que l'étape (c) est réalisée par traitement du composé répondant à la formule (V) par un hypochlorite choisi parmi un hypochlorite de métal alcalin ou alcalino-terreux ou un hypochlorite d'alkyle, dans un solvant aliphatique hydroxylé, à une température comprise entre -5°C et 25°C, préférentiellement entre 0°C et 5°C.

5 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on utilise l'hypochlorite de sodium.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on utilise 1 à 5 équivalents molaires d'hypochlorite par rapport au produit (V), encore plus préférentiellement 2 à 3 équivalents molaires.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le produit de formule générale (V) est traité :

15 - dans le méthanol,
- à une concentration molaire de (V) allant de 0,005 M à 0,1 M, avantageusement de 0,01 M à 0,08M, encore plus préférentiellement de 0,02 M à 0,06 M,

- par un hypochlorite en qualité allant de 1 à 5 équivalents molaires, préférentiellement de 2 à 3 équivalents molaires par rapport au produit (V), cet hypochlorite étant en solution aqueuse de concentration allant de 1 à 5 M, préférentiellement de 2 à 5 M.

20 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que les étapes (b) et (c) sont effectuées en une seule étape nommée (d), dans un même réacteur, sans isolement du produit intermédiaire (V), conformément au schéma réactionnel qui est représenté sur la figure 3 :

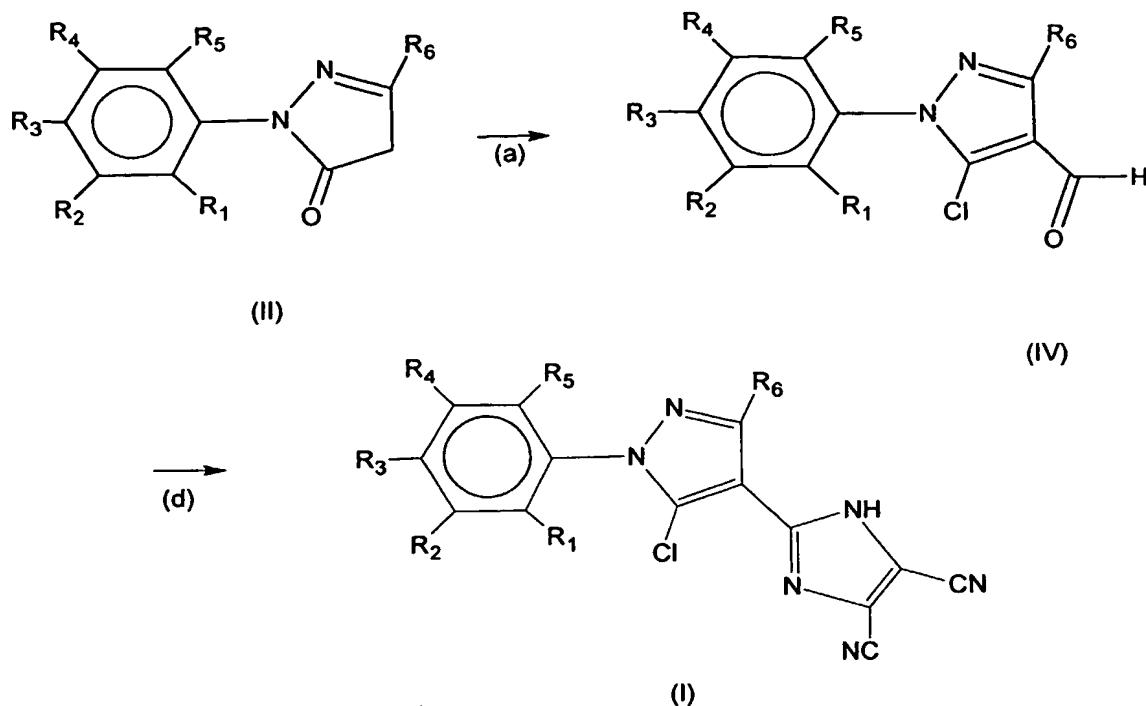


Figure 3

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que

5

(a) dans une première étape, le dérivé pyrazoline-5-one (II) est transformé en dérivé 1-aryl-3-alkyl-4-carboxaldehyde-5-chloro-pyrazole de formule (IV) en une étape par traitement de Vilsmeier en présence de POCl_3 et de DMF,

10

(d) dans une seconde étape, par traitement successif du composé de formule (IV) par le diaminomaléonitrile puis par un hypochlorite.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'étape

15

(d) se fait dans un milieu solvant aliphatique hydroxylé, avec dans un premier temps, pour la formation de l'imine avec le diaminomaléonitrile, une concentration molaire en substrat comprise entre 0.15 et 0.2 M, avec une catalyse acide, de préférence assurée par l'acide trifluoroacétique, présent dans des proportions comprises entre 0.02 et 0.2 équivalent molaire, puis, dans un deuxième temps pour la cyclisation oxydante et la formation du cycle imidazolyl, la dilution vers une concentration molaire en substrat comprise entre 0.01 et 0.08 M, et l'utilisation de 2 à 3 équivalents molaires d'hypochlorite de sodium d'une concentration allant de 2 M à 5 M.

20

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que dans la formule (I) $n=0$.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont remplies :

- R_1 à R_5 , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi :

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont remplies :

- R_1 à R_5 , identiques ou différents, représentent un groupement choisi
15 parmi :

- * un atome d'hydrogène,
- * un atome de chlore,
- * un radical R_7 alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé
éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, ce radical alkyle
20 comprenant 1 à 4 atomes de carbone.

- R_6 représente un radical choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le
tertiobutyle, l'isopropyle.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que le produit de formule (I) est choisi parmi :

25 le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-méthyl-1H-pyrazole,
 le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazole,
 le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-éthyl-1H-pyrazole,
 le 5-chloro-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-(4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)-3-tertiobutyl-1H-pyrazole.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/IB2004/001513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 412 849 A (SCHERING AGROCHEMICALS LTD) 13 February 1991 (1991-02-13) cited in the application page 4, line 57 – page 9, line 37; claim 1; example 22 -----	1-17

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2004

Date of mailing of the international search report

04/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 In **ional Application No**
PCT/IB2004/001513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0412849	A 13-02-1991	AP 173 A	05-03-1992
		AT 131820 T	15-01-1996
		AU 627064 B2	13-08-1992
		AU 6084690 A	14-02-1991
		BR 9003935 A	03-09-1991
		CA 2022993 A1	11-02-1991
		CN 1049341 A ,B	20-02-1991
		DE 69024281 D1	01-02-1996
		DE 69024281 T2	04-07-1996
		DK 412849 T3	22-04-1996
		EP 0412849 A2	13-02-1991
		ES 2082828 T3	01-04-1996
		FI 95379 B	13-10-1995
		GR 3019353 T3	30-06-1996
		HU 54462 A2	28-03-1991
		IE 902898 A1	27-02-1991
		IL 95307 A	27-11-1995
		JP 3083981 A	09-04-1991
		OA 9459 A	15-11-1992
		PT 94956 A ,B	18-04-1991
		TR 26035 A	01-11-1993
		US 5109012 A	28-04-1992
		US 5189053 A	23-02-1993
		ZA 9006289 A	26-06-1991

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No
PCT/IB2004/001513

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D403/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 412 849 A (SCHERING AGROCHEMICALS LTD) 13 février 1991 (1991-02-13) cité dans la demande page 4, ligne 57 – page 9, ligne 37; revendication 1; exemple 22 -----	1-17



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

• Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "8" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 juillet 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/08/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seelmann, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

de Internationale No
IB2004/001513

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0412849	A	13-02-1991	AP 173 A 05-03-1992
		AT 131820 T 15-01-1996	
		AU 627064 B2 13-08-1992	
		AU 6084690 A 14-02-1991	
		BR 9003935 A 03-09-1991	
		CA 2022993 A1 11-02-1991	
		CN 1049341 A ,B 20-02-1991	
		DE 69024281 D1 01-02-1996	
		DE 69024281 T2 04-07-1996	
		DK 412849 T3 22-04-1996	
		EP 0412849 A2 13-02-1991	
		ES 2082828 T3 01-04-1996	
		FI 95379 B 13-10-1995	
		GR 3019353 T3 30-06-1996	
		HU 54462 A2 28-03-1991	
		IE 902898 A1 27-02-1991	
		IL 95307 A 27-11-1995	
		JP 3083981 A 09-04-1991	
		OA 9459 A 15-11-1992	
		PT 94956 A ,B 18-04-1991	
		TR 26035 A 01-11-1993	
		US 5109012 A 28-04-1992	
		US 5189053 A 23-02-1993	
		ZA 9006289 A 26-06-1991	